

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : C07D 275/06, A61K 31/425		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 94/21618 (43) Date de publication internationale: 29 septembre 1994 (29.09.94)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/CH94/00057</p> <p>(22) Date de dépôt international: 15 mars 1994 (15.03.94)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 782/93-7 16 mars 1993 (16.03.93) CH</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): CERMOL S.A. [CH/CH]; CH-1902 Evionnaz (CH).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): SUNKEL, Carlos [ES/ES]; Mateo Inurria 30, E-28036 Madrid (ES). FAU, Miguel [ES/ES]; Mateo Inurria 30, E-28036 Madrid (ES). PRIEGO, Jaime, G. [ES/ES]; Mateo Inurria 30, E-28036 Madrid (ES). STATKOW, Pierre [CH/CH]; 6, rue du Roveray, CH-1207 Genève (CH). STRAUMANN, Danielle [CH/CH]; 6, rue Pré-Borvey, CH-1920 Martigny (CH). CHATTERJEE, Shyam, S. [DE/DE]; Stettiner Strasse 1, D-7500 Karlsruhe 1 (DE). SCHLEGELMILCH, Ronald [DE/DE]; Abt. Pharmakologie, Fa. Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel, Willmar Schwabe-Strasse 4, D-7500 Karlsruhe 41 (DE).</p> <p>(74) Mandataire: KIRKER & CIE S.A.; 122, rue de Genève, Case postale 65, CH-1226 Genève-Thônex (CH).</p>		<p>(81) Etats désignés: AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, HU, JP, KG, KP, KR, KZ, LK, LU, LV, MD, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</p>	
<p>(54) Title: NITRIC 1,2-BENZO-ISOTHIAZOLYL-3(2H)ONE-1,1-DIOXIDE ESTERS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND DRUGS CONTAINING SAME</p> <p>(54) Titre: ESTERS NITRIQUES DE 1,2-BENZO-ISOTHIAZOLYL-3(2H)ONE-1, 1-DIOXYDE, PROCEDE DE PREPARATION DE CES ESTERS ET MEDICAMENTS CONTENANT CES ESTERS</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Nitric esters of general formula (I), wherein Y is a substituted cycloalkyl group or a group (a) wherein R is a hydrogen atom, a methyl radical, a 2,4-dichlorophenyl radical or a nitrate residue, R' is a hydrogen atom or a methyl radical, m is an integer from 0 to 5, and n is an integer from 0 to 1, and a method for preparing same, are disclosed. Drugs containing such compounds and particularly having vasodilatory activity for use in treating or preventing cardio-vascular diseases, are also disclosed.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>On décrit des esters nitriques de formule générale (I) dans laquelle Y est un groupe cycloalkyle substitué, ou un groupe (a) dans lequel R est un atome d'hydrogène, un radical méthyle, un radical 2,4-dichlorophényle ou un reste nitrate, R' est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, m est un nombre entier compris entre 0 et 5, n est un nombre entier compris entre 0 et 1, ainsi que leur procédé de préparation. On décrit également des médicaments contenant ces composés. Ces médicaments ont en particulier un effet vasodilatateur et peuvent être destinés au traitement préventif ou curatif des maladies cardio-vasculaires.</p>			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettanie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

ESTERS NITRIQUES DE
1,2-BENZO-ISOTHIAZOLYL-3(2H)ONE-1,1-DIOXYDE, PROCEDE
DE PREPARATION DE CES ESTERS ET MEDICAMENTS
CONTENANT CES ESTERS

La présente invention concerne des nouveaux esters nitriques de 1,2-benzo-isothiazolyl-3(2H)one-1,1-dioxyde substitués en position 2, un procédé de préparation de ces esters, et des médicaments qui contiennent ces esters.

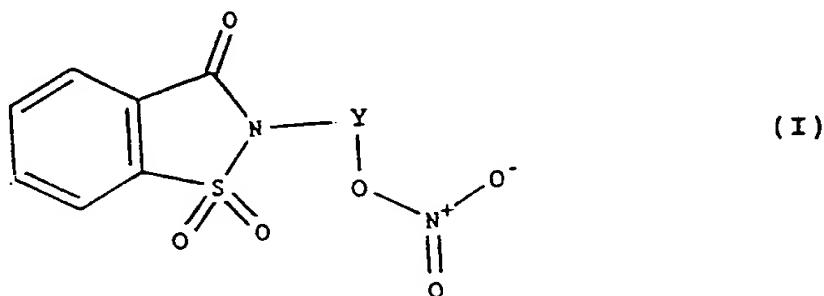
Ces composés ont une activité vasodilatatrice très spécifique sur les vaisseaux et sont donc efficaces dans la thérapie et la prévention des troubles cardio-vasculaires, dans l'ischémie tissulaire, dans l'angine de poitrine et dans l'hypertension.

Les esters nitriques, tels que la trinitroglycérine ou le dinitrate d'isosorbide, ont été utilisés depuis longtemps pour le traitement de l'angine de poitrine et pour d'autres troubles cardio-vasculaires parce qu'ils possèdent une activité vasodilatatrice qui diminue notablement la pré-charge du cœur d'où il résulte un moindre besoin d'oxygène pour cet organe. Cependant, ces composés présentent le problème clinique de développer une tolérance lors de l'administration chronique.

Il a donc été mis au point d'autres esters nitriques. Par exemple les demandes de brevet européen EP-0473027, EP-0490183, EP-0171977 et EP-0210581 décrivent des nitrates dérivés de pyridinecarboxyamides, de benzoxazinones, de phtalimides et de 1,4-benzodioxanes respectivement. Néanmoins il n'existe toujours pas de produit pharmaceutique satisfaisant et efficace contre les maladies cardio-vasculaires; il est donc nécessaire de rechercher de nouveaux composés qui soient plus sélectifs, possèdent une activité pharmacologique plus importante et développent dans une moindre mesure l'effet indésirable et déjà mentionné de la tolérance.

La présente invention inclut une série de nouveaux esters nitriques dont le groupe nitrate est uni par une chaîne alkylique substituée ou non à l'atome d'azote d'un groupe de 1,2-benzo-isothiazolyl-3(2H)one-1,1-dioxyde. Ces composés possèdent une activité vasodilatatrice élevée, présentent un moindre degré de tolérance et peuvent être préparés à l'échelle industrielle; ils sont donc satisfaisants du point de vue de l'utilisation pratique.

Les composés objets de la présente invention sont des esters nitriques du 2-alkyl-1,2-benzo-isothiazolyl-3(2H)one-1,1-dioxyde de formule générale (I)

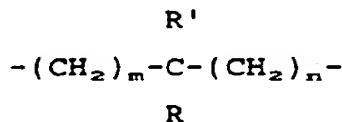


dans laquelle

Y est un groupe cycloalkyle substitué,

ou

un groupe



dans lequel

R est un atome d'hydrogène, un radical méthyle, un radical 2,4-dichlorophényle ou un reste nitrate,

R' est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,

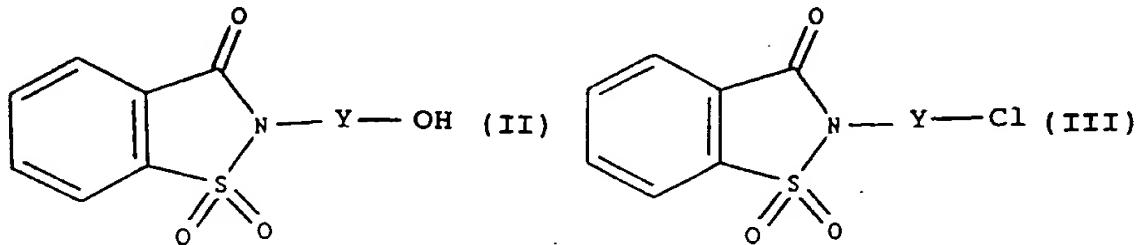
m est un nombre entier compris entre 0 et 5,

n est un nombre entier compris entre 0 et 1.

Quelques exemples préférés de composés de la présente invention sont:

2-(2-nitratopropyl)-1,2-benzo-isothiazolyl-3(2H)one-1,1-dioxyde;
 2-(2,2-diméthyl-3-nitratopropyl)-1,2-benzo-isothiazolyl-3(2H)one-1,1-dioxyde;
 2-(3-nitratopropyl)-1,2-benzo-isothiazolyl-3(2H)one-1,1-dioxyde;
 2-(6-nitratohexyl)-1,2-benzo-isothiazolyl-3(2H)one-1,1-dioxyde;
 2-(2,3-dinitratopropyl)-1,2-benzo-isothiazolyl-3(2H)one-1,1-dioxyde;
 2-(2-méthyle-2-nitratopropyl)-1,2-benzo-isothiazolyl-3(2H)one-1,1-dioxyde;
 2-[2-(2,4-dichlorophényl)-2-nitratoéthyl)-1,2-benzo-isothiazolyl-3(2H)one-1,1-dioxyde;
 2-nitratométhyl-1,2-benzo-isothiazolyl-3(2H)one-1,1-dioxyde
 2-(2-nitratocyclohexyl)-1,2-benzo-isothiazolyl-3(2H)one-1,1-dioxyde;
 2-(2-nitratoéthyl)-1,2-benzo-isothiazolyl-3(2H)one-1,1-dioxyde.

Les composés de formule générale (I) peuvent être préparés par traitement d'un alcool de formule générale (II) ou d'un composé halogéné de formule générale (III)

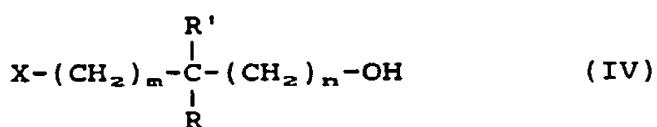


dans lesquelles Y a la même définition que précédemment et X est un atome d'halogène, avec de l'acide nitrique ou un autre réactif approprié.

Ils peuvent ainsi être obtenus de manière analogue avec les réactifs indiqués dans les publications suivantes :

- P. Stoss, G. Schlüter, R. Axmann; *Arzneim.-Forch./Drug Res.*, 40 (I), Nr. 1 (1990), 13-18
- R. Boschan, R.T. Merrow, R.W. Dolah; *Chem. Rev.*, 55, (1955), 485.
- G.H. Hakimelahi, H. Sharghi, H. Zarrimmayeh, A. Khalafinezhad; *Helv. Chim. Act.*, 67, (1984), 906.
- A. Mv Killop, M.E. Ford; *Tetrahedron*, 30, (1974), 2467.
- G. Snatzke, H. Laurent, R. Wierchert; *Tetrahedron*, 25, (1969), 761.

Les produits de départ de formule générale (II) sont connus et peuvent être préparés par des procédés standards à partir de réactifs commerciaux. Ainsi, le 2-hydroxyméthyl-1,2-benzo-isothiazolyl-3(2H)one-1,1-dioxyde a été préparé selon la méthode Choi, Lee et Yoon décrite dans *J. Heter. Chem.*, 26, (1989), 1073. Les autres 2-hydroxyalky-1,2-benzo-isothiazolyl-3(2H)one-1,1-dioxydes peuvent être obtenus aussi par des procédés standards connus, comme par exemple par réaction entre le sel de sodium du 1,2-benzo-isothiazolyl-3(2H)one-1,1-dioxyde et le dérivé correspondant halogéné de formule générale (IV) :



où R, R', m et n ont été définis précédemment et où X représente un atome d'oxygène de manière analogue à celle décrite par H.L Rice et G.R Pettit dans *J. Amer. Chem. Soc.*, 76, (1974), 302.

L'invention a également pour objet un médicament comprenant au moins un composé de formule générale (I) selon la revendication 1.

Ce médicament a un effet vasodilatateur et peut être utilisé pour le traitement préventif ou curatif des maladies cardio-vasculaires.

Ce médicament est particulièrement adapté au traitement des ischémies cardiaques ou tissulaires, de l'angine de poitrine, de l'insuffisance cardiaque et de l'hypertension.

Les composés (I) de la présente invention peuvent être administrés seuls, mais ils seront généralement administrés en mélange avec un véhicule pharmaceutique sélectionné selon la voie d'administration et la pratique pharmaceutique standard.

Par exemple, ils peuvent être administrés par voie orale soit sous forme de comprimés contenant des excipients tels que l'amidon ou le lactose, ou en capsules soit seuls soit mélangés avec des excipients ou sous forme de sirops ou de suspensions contenant des agents colorants ou aromatisants. Ils peuvent aussi être injectés par voie parentérale, comme par exemple par voie intramusculaire, intraveineuse ou sous-cutanée.

Lorsqu'il s'agit d'administration parentérale, ils seront employés de préférence sous forme d'une solution aqueuse stérile pouvant contenir d'autres solutés, comme par exemple un sel ou du glucose, destinés à rendre la solution isotonique.

Les médicaments pourront contenir une quantité de l'un quelconque des composés de formule générale (I), de telle manière que le niveau de la dose administrée soit compris entre 0,001-10 mg/kg. La quantité de principe actif que pourra contenir chacune des formes de dosage pourra être comprise approximativement entre 0,05 mg et 1 g.

Alors que l'administration intramusculaire peut être appliquée en une seule dose ou divisée jusqu'à trois doses, l'administration intraveineuse peut inclure un goutte à goutte pour un dosage en continu. Il y aura nécessairement des variations qui dépendront du poids et des conditions du

sujet à traiter ainsi que de la voie choisie pour l'administration.

Les exemples suivants, qui ne sont pas limitatifs, illustrent la préparation des composés de la présente invention.

Exemple 1

2-(2-NITRATOPROPYL)-1,2-BENZO-ISOTHIAZOLYL-
3(2H)ONE-1,1-DIOXYDE

A un mélange de 10 ml d'acide nitrique fumant et de 30 ml d'anhydride acétique préalablement refroidi dans un bain composé d'un mélange d'eau et de glace dont la température est comprise entre 0 et 5°C, on ajoute 10 g (0,04 mole) de 1,2-benzo-isothiazolyl-3(2H)one-1,1-dioxyde-2-(2-propanol) goutte à goutte et en agitant. Après agitation du mélange pendant trois heures à cette même température, on le verse sur un volume de 200 ml d'un mélange de glace et d'eau et on l'extract avec de l'acétate d'éthyle (2 x 50 ml). Après avoir séparé la phase organique, on procède à un lavage au moyen d'une solution saturée de carbonate de potassium, suivi d'un lavage à l'eau et finalement d'un séchage sur du sulfate de sodium anhydre. Après évaporation du solvant sous pression réduite, on obtient un solide qui, après recristallisation dans l'éthanol, a un point de fusion de 118-120°C. Le rendement de la réaction, après recristallisation, est de 87 %.

Exemple 2

2-(2,2-DIMETHYL-3-NITRATOPROPYL)-1,2-BENZO-ISOTHIAZOLYL-
3(2H)ONE-1,1-DIOXYDE

Sur un mélange de 5 ml d'acide nitrique fumant et de 15 ml d'anhydride acétique refroidi au préalable à l'aide d'un bain composé d'un mélange d'eau et de glace à la température de 0-5°C, on ajoute 5,8 g (0,02 mole) de 1,2-benzo-isothiazolyl-3(2H)one-1,1-dioxyde-2-(2,2-diméthyl-3-propanol) goutte à goutte et en agitant. Après agitation du mélange pendant trois heures à cette même température, on le verse dans 70 ml d'un mélange d'eau et de glace et on l'extract avec de l'acétate d'éthyle (2 x 30 ml). Après avoir séparé la phase organique et lavé celle-ci avec une solution saturée de carbonate de potassium, on la lave ensuite à l'eau et on la sèche finalement sur du sulfate de sodium anhydre. Après évaporation du solvant sous pression, on obtient un solide qui, après recristallisation dans l'éthanol, a un point de fusion de 105-107°C. Le rendement de la réaction, après recristallisation, est de 77 %.

Exemple 3

2-(3-NITRATOPROPYL)-1,2-BENZO-ISOTHIAZOLYL-
3(2H)ONE-1,1-DIOXYDE

Sur un mélange de 27 ml d'acide nitrique fumant et de 95 ml d'anhydride acétique, préalablement refroidi dans un bain composé d'un mélange d'eau et de glace dont la température est comprise entre 0-5°C, on ajoute 30 g (0,13 mole) de 1,2-benzo-isothiazolyl-3(2H)one-1,1-dioxyde-2-(3-propanol) par petites quantités et en agitant. Après agitation du mélange pendant trois heures à cette même température, on le verse sur 500 ml d'un mélange d'eau et de glace et on l'extract avec de l'acétate d'éthyle (2 x 150 ml). Après avoir

séparé la phase organique et lavé celle-ci avec une solution saturée de carbonate de potassium, on la lave à l'eau et on la sèche finalement sur du sulfate de sodium anhydre. Après évaporation du solvant sous pression réduite, on obtient un solide qui, après recristallisation dans l'éthanol, a un point de fusion de 71-72°C. Le rendement de la réaction, après recristallisation, est de 92 %.

Exemple 4

2-(6-NITRATOHEXYL)-1,2-BENZO-ISOTHIAZOLYL-
3(2H)ONE-1,1-DIOXYDE

Sur un mélange de 8 ml d'acide nitrique fumant et de 25 ml d'anhydride acétique, préalablement refroidi dans un bain fait d'un mélange d'eau et de glace dont la température est comprise entre 0-5°C, on ajoute 10 g (0,04 mole) de 1,2-benzo-isothiazolyl-3(2H)one-1,1-dioxyde-2-(6-hexanol) par petites quantités et en agitant. Après agitation du mélange pendant trois heures à cette même température, on le verse sur 150 ml d'un mélange d'eau et de glace et on l'extract avec de l'acétate d'éthyle (2 x 50 ml). Après avoir séparé la phase organique et lavé celle-ci à l'aide d'une solution saturée de carbonate de potassium, on la lave à l'eau et on la sèche finalement sur du sulfate de sodium anhydre. Après évaporation du solvant sous pression réduite, on obtient une huile qui se solidifie ultérieurement. Après recristallisation du solide dans l'éther, on obtient un solide dont le point de fusion est de 28-30°C. Le rendement de la réaction, après recristallisation, est de 60 %.

Exemple 52-(2,3-DINITRATOPROPYL)-1,2-BENZO-ISOTHIAZOLYL-
3(2H)ONE-1,1-DIOXYDE

Sur un mélange de 10 ml d'acide nitrique fumant et de 30 ml d'anhydride acétique, préalablement refroidi dans un bain fait d'un mélange d'eau et de glace dont la température est comprise entre 0-5°C, on ajoute 5 g (0,02 mole) de 1,2-benzo-isothiazolyl-3(2H)one-1,1-dioxyde-2-(2,3-propanodiol) par petites quantités et en agitant. Après agitation du mélange pendant trois heures à cette même température, on le verse sur 125 ml d'un mélange d'eau et de glace et on l'extract avec de l'acétate d'éthyle (2 x 50 ml). Après avoir séparé la phase organique et lavé celle-ci à l'aide d'une solution saturée de carbonate de potassium, on la lave à l'eau et on la sèche finalement sur du sulfate de sodium anhydre. Après évaporation du solvant sous pression réduite, on obtient un solide qui, après recristallisation dans l'éthanol, a un point de fusion de 103-105°C. Le rendement de la réaction, après recristallisation est de 50 %.

Exemple 62-(2-METHYL-2-NITRATOPROPYL)-1,2-BENZO-ISOTHIAZOLYL-
3(2H)ONE-1,1-DIOXYDE

Sur un mélange de 12 ml d'acide nitrique fumant et de 42 ml d'anhydride acétique, préalablement refroidi dans un bain fait d'un mélange d'eau et de glace dont la température est comprise entre 0-5°C, on ajoute 14 g (0,06 mole) de 1,2-benzo-isothiazolyl-3(2H)one-1,1-dioxyde-2-(2-méthyl-2-propanol) par petites quantités et en agitant. Après agitation du mélange pendant 2h30 à cette même température, on le verse sur 200 ml d'un mélange d'eau et de glace et on l'extract grâce à l'acétate d'éthyle (2 x 75 ml). Après avoir

séparé la phase organique et lavé celle-ci à l'aide d'une solution saturée de carbonate de potassium, on la lave à l'eau et on la sèche finalement sur du sulfate de sodium anhydre. L'évaporation sous pression réduite du solvant produit un solide qui, après recristallisation dans l'acétate d'éthyle a un point de fusion de 88-90°C. Le rendement de la réaction, après recristallisation, est de 85 %.

Exemple 7

2-[2-(2,4-DICHLOROPHENYL)-2-NITRATOETHYL]-1,2-BENZO-ISOTHIAZOLYL-3(2H)ONE-1,1-DIOXYDE

Sur un mélange de 15 ml d'acide nitrique fumant et de 55 ml d'anhydride acétique, préalablement refroidi dans un bain fait d'un mélange d'eau et de glace dont la température est comprise entre 0-5°C, on ajoute 25 g (0,06 mole) de 1,2-benzo-isothiazolyl-3(2H)one-1,1-dioxyde-2-[2-(2,4-dichlorophenyl)-2-éthanol] par petites quantités et en agitant. Après avoir agité le mélange pendant 2h30 à cette même température, on le verse sur 250 ml d'un mélange de glace et d'eau et on l'extract avec de l'acétate d'éthyle (2 x 150 ml). Après avoir séparé la phase organique et lavé celle-ci à l'aide d'une solution saturée de carbonate de potassium, on la lave à l'eau et on la sèche finalement sur du sulfate de sodium anhydre. L'évaporation sous pression réduite du solvant produit un solide qui, après recristallisation dans l'éthanol, a un point de fusion de 167-170°C. Le rendement de la réaction, après recristallisation est de 85 %.

Exemple 82-NITRATOMETHYL-1,2-BENZO-ISOTHIAZOLYL-
3(2H)ONE-1,1-DIOXYDE

Sur un mélange de 12 ml d'acide nitrique fumant et de 41 ml d'anhydride acétique, préalablement refroidi dans un bain fait d'un mélange d'eau et de glace dont la température est comprise entre 0-5°C, on ajoute 13 g (0,06 mole) de 1,2-benzo-isothiazolyl-3(2H)one-1,1-dioxyde-2-méthanol par petites quantités et en agitant. Après avoir agité le mélange pendant trois heures à cette même température, on le verse sur 200 ml d'un mélange de glace et d'eau et on l'extract avec de l'acétate d'éthyle (2x75 ml). Après avoir séparé la phase organique et lavé celle-ci à l'aide d'une solution saturée de carbonate de potassium, on la lave ensuite à l'eau et on la sèche finalement sur du sulfate de sodium anhydre. L'évaporation sous pression réduite du solvant produit un solide qui, après recristallisation dans le méthanol, a un point de fusion de 67-69°C. Le rendement de la réaction, après recristallisation, est de 66 %.

Exemple 92-(2-NITRATOCYCLOHEXYL)-1,2-BENZO-ISOTHIAZOLYL-
3(2H)ONE-1,1-DIOXYDE

Sur un mélange de 32 ml d'acide nitrique fumant et de 110 ml d'anhydride acétique, préalablement refroidi dans un bain constitué d'un mélange d'eau et de glace dont la température est comprise entre 0-5°C, on ajoute 40 g (0,14 mole) de 1,2-benzo-isothiazolyl-3(2H)one-1,1-dioxyde-2-(2-cyclohexanol) par petites quantités et en agitant. Après avoir agité le mélange pendant quatre heures à cette même température, on le verse sur 400 ml d'un mélange de glace et

d'eau et on l'extract avec de l'acétate d'éthyle (2 x 150 ml). Après avoir séparé la phase organique et lavé celle-ci avec une solution saturée de carbonate de potassium, on la lave ensuite à l'eau et on la sèche finalement sur du sulfate de sodium anhydre. L'évaporation sous pression réduite du solvant produit un solide qui, après recristallisation dans l'éthanol, a un point de fusion de 136-137°C. Le rendement de la réaction, après recristallisation, est de 50 %.

Exemple 10

2-(2-NITRATOETHYL)-1,2-BENZO-ISOTHIAZOLYL
3(2H)ONE-1,1-DIOXYDE

Sur un mélange de 30 ml d'acide nitrique fumant et de 100 ml d'anhydride acétique, préalablement refroidi dans un bain constitué d'un mélange d'eau et de glace dont la température est comprise entre 0-5°C, on ajoute 30 g (0,13 mole) de 1,2-benzo-isothiazolyl-3(2H)one-1,1-dioxyde-2-(2-éthanol) par petites quantités et en agitant. Après avoir agité le mélange pendant deux heures à cette même température, on le verse sur 450 ml d'un mélange de glace et d'eau et on l'extract avec de l'acétate d'éthyle (2 x 200 ml). On sépare ensuite la phase organique, on lave à l'aide d'une solution saturée de carbonate de potassium, on lave ensuite à l'eau pour finalement sécher sur du sulfate de sodium anhydre. L'évaporation sous pression réduite du solvant produit un solide qui, après recristallisation dans l'éthanol, a un point de fusion de 117-119°C. Le rendement de la réaction, après recristallisation est de 96 %.

Des tests pharmacologiques ont montrés que les composés de formule générale (I) de la présente invention ont une action marquée vasodilatatrice, hypotensive et d'augmentation du flux sanguin; ils peuvent être employés dans la

thérapie ou la prévention des maladies du système cardio-vasculaire. Dans ces maladies sont inclus entre autres les troubles de la circulation cérébrale ou périphérique, l'ischémie tissulaire et plus particulièrement cardiaque, l'insuffisance cardiaque et les hypertension.

La puissance relaxante des composés de formule générale (I) est déterminée au moyen de tests "in vitro" effectués sur des anneaux d'aorte de rat contractés par la norépinéphrine. L'aorte thoracique est extraite et coupée en anneaux de 3 mm de largeur. Ces anneaux sont suspendus dans un bain d'organes rempli de liquide de Krebs à une température constante de 37° traversé par un courant de O₂/CO₂ (95/5). Une fois atteint l'équilibre, l'aorte se contracte sous l'action de la norépinéphrine; finalement on observe la relaxation obtenue au moyen de concentrations croissantes des composés (I) de la présente invention.

La puissance relaxante des divers composés est exprimée en IC₅₀, c'est-à-dire, la concentration à laquelle on atteint une relaxation de 50% de la contraction induite par la norépinéphrine.

Les résultats des tests sont donnés dans le tableau 1, dans lequel on a inclus les résultats obtenus avec le dinitrate d'isosorbide utilisé comme étalon de comparaison.

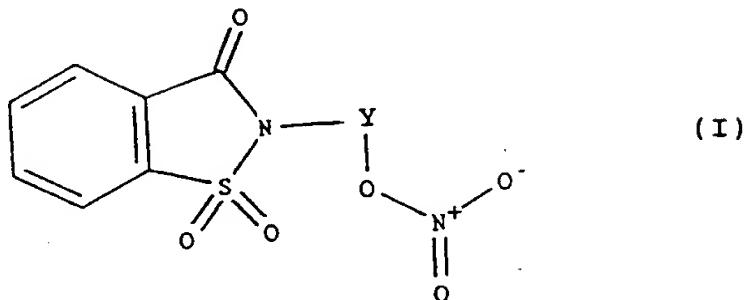
RESULTATS DES TESTS "IN VITRO

TABLEAU 1

Composé selon l'Exemple N°	Spasme NE (aorte) IC ₅₀ (M)
3	3.1 x 10 ⁻⁶
6	5.0 x 10 ⁻⁶
7	1.6 x 10 ⁻⁴
8	3.6 x 10 ⁻⁴
9	7.8 x 10 ⁻⁴
10	1.5 x 10 ⁻⁶
dinitrate d'isosorbide (étalon de comparaison)	7.6 x 10 ⁻⁵

REVENDICATIONS

1. Composés de formule générale (I)

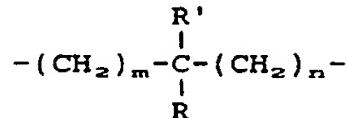


dans laquelle

Y est un groupe cycloalkyle substitué,

ou

un groupe



dans lequel

R est un atome d'hydrogène, un radical méthyle, un radical 2,4-dichlorophényle ou un reste nitrate,

R' est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,

m est un nombre entier compris entre 0 et 5,

n est un nombre entier compris entre 0 et 1.

2. Composés selon la revendication 1, choisis parmi les

2-(2-nitratopropyl)-1,2-benzo-isothiazolyl-3(2H)one-1,1-dioxyde;

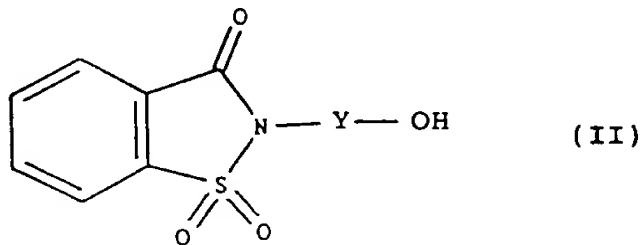
2-(2,2-diméthyl-3-nitratopropyl)-1,2-benzo-isothiazolyl-3(2H)one-1,1-dioxyde;

2-(3-nitratopropyl)-1,2-benzo-isothiazolyl-3(2H)one-1,1-dioxyde;

2-(6-nitratohexyl)-1,2-benzo-isothiazolyl-3(2H)one-1,1-dioxyde;

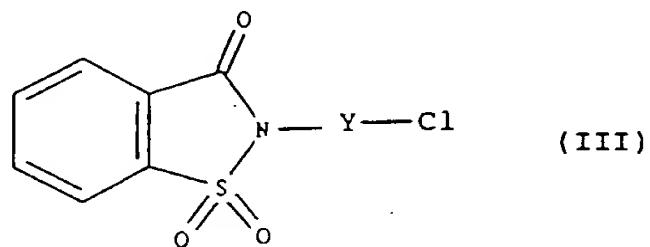
2-(2,3-dinitratoropropyl)-1,2-benzo-isothiazolyl-3(2H)one-1,1-dioxyde;
 2-(2-méthyl-2-nitratoropropyl)-1,2-benzo-isothiazolyl-3(2H)one-1,1-dioxyde;
 2-[2-(2,4-dichlorophényl)-2-nitratoéthyl]-1,2-benzo-isothiazolyl-3(2H)one-1,1-dioxyde;
 2-nitratométhyl-1,2-benzo-isothiazolyl-3(2H)one-1,1-dioxyde
 2-(2-nitratocyclohexyl)-1,2-benzo-isothiazolyl-3(2H)one-1,1-dioxyde;
 2-(2-nitratoéthyl)-1,2-benzo-isothiazolyl-3(2H)one-1,1-dioxyde;

3. Procédé de préparation des composés de formule générale (I) selon la revendication 1, qui consiste à traiter un alcool de formule générale (II)



dans laquelle Y a la même signification que dans la revendication 1, avec de l'acide nitrique ou un autre réactif approprié.

4. Procédé de préparation des composés de formule générale (I) selon la revendication 1, qui consiste à traiter un composé halogéné de formule générale (III)



dans laquelle Y a la même signification que dans la revendication 1 et X est un atome d'halogène, avec de l'acide nitrique ou un autre réactif approprié.

5. Médicament comprenant au moins un composé de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 ou 2.

6. Médicament selon la revendication 5, comprenant au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

7. Médicament selon l'une des revendications 5 ou 6, comme vasodilatateur destiné au traitement préventif ou curatif des maladies cardio-vasculaires.

8. Médicament selon la revendication 7 pour le traitement des ischémies cardiaques ou tissulaires.

9. Médicament selon l'une des revendications 7 ou 8, pour le traitement de l'angine de poitrine, le traitement de l'insuffisance cardiaque et le traitement de l'hypertension.

10. Méthode de traitement préventif ou curatif des maladies cardio-vasculaires, qui consiste à administrer une dose effective d'un médicament selon l'une des revendications 5 à 9, à un sujet affecté par une maladie cardio-vasculaire.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/EP 94/00057A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 5 C07D275/06 A61K31/425

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 5 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 490 183 (ITALFARMACO SPA) 17 June 1992 cited in the application see the whole document ---	1-9
Y	EP,A,0 171 977 (SANKYO KK) 19 February 1986 cited in the application see the whole document ---	1-9
Y	EP,A,0 441 736 (ALTER, S. A.) 14 August 1991 see the whole document ---	1-9
Y	US,A,4 342 761 (WARD, J., TERENCE) 3 August 1982 see the whole document ---	1-9
		-/-



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- '&' document member of the same patent family

2

Date of the actual completion of the international search

26 August 1994

Date of mailing of the international search report

- 5. 09. 94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patenttaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+ 31-70) 340-3010

Authorized officer

Traegler-Goeldel, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH 94/00057

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE,A,37 26 425 (BAYER AG) 29 September 1988 see the whole document ---	1-9
Y	J. MED. CHEM. vol. 10, no. 5 , 1967 pages 844 - 849 WHITEHEAD, C., W. ET AL. 'Hypotensive 1,2-Benzisothiazole 1,1-Dioxides. II.' see compounds no. 5, 14, 20, 50, 52, 61, 67 -----	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No.
PCT/EP 94/00057

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0490183	17-06-92	AU-B-	644254	02-12-93
		AU-A-	8972291	18-06-92
		CA-A-	2056814	15-06-92
		ES-T-	2051674	01-07-94
		JP-A-	5032642	09-02-93
		US-A-	5189034	23-02-93
EP-A-0171977	19-02-86	JP-A-	61037766	22-02-86
EP-A-0441736	14-08-91	DE-C-	4003541	08-08-91
		CA-A-	2035704	07-08-91
		JP-A-	4211080	03-08-92
US-A-4342761	03-08-82	GB-A,B	2061932	20-05-81
DE-A-3726425	29-09-88	NONE		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dern : Internationale No
PCT/CH 94/00057A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 5 C07D275/06 A61K31/425

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 5 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications vistées
Y	EP,A,0 490 183 (ITALFARMACO SPA) 17 Juin 1992 cité dans la demande voir le document en entier ---	1-9
Y	EP,A,0 171 977 (SANKYO KK) 19 Février 1986 cité dans la demande voir le document en entier ---	1-9
Y	EP,A,0 441 736 (ALTER, S. A.) 14 Août 1991 voir le document en entier ---	1-9
Y	US,A,4 342 761 (WARD, J., TERENCE) 3 Août 1982 voir le document en entier ---	1-9
		-/-



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- 'A' document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- 'E' document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- 'L' document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- 'O' document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- 'P' document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- 'T' document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- 'X' document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- 'Y' document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- '&' document qui fait partie de la même famille de brevets

2

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

26 Août 1994

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

- 5. 09. 94

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax. (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Traegler-Goeldel. M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Document International No
PCT/CH 94/00057

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	DE,A,37 26 425 (BAYER AG) 29 Septembre 1988 voir le document en entier ---	1-9
Y	J. MED. CHEM. vol. 10, no. 5 , 1967 pages 844 - 849 WHITEHEAD, C., W. ET AL. 'Hypotensive 1,2-Benzisothiazole 1,1-Dioxides. II.' voir composés no. 5, 14, 20, 50, 52, 61, 67 -----	1-9

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements destinés aux membres de familles de brevets

Document International No

PCT/CH 94/00057

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0490183	17-06-92	AU-B- 644254 AU-A- 8972291 CA-A- 2056814 ES-T- 2051674 JP-A- 5032642 US-A- 5189034	02-12-93 18-06-92 15-06-92 01-07-94 09-02-93 23-02-93
EP-A-0171977	19-02-86	JP-A- 61037766	22-02-86
EP-A-0441736	14-08-91	DE-C- 4003541 CA-A- 2035704 JP-A- 4211080	08-08-91 07-08-91 03-08-92
US-A-4342761	03-08-82	GB-A, B 2061932	20-05-81
DE-A-3726425	29-09-88	AUCUN	

THIS PAGE BLANK (USPTO)